



REC'D 17 DEC 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 OCT. 2004**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

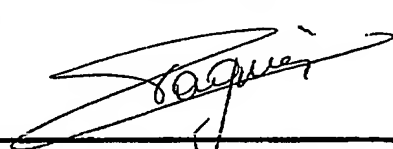
Important!

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190500

REMISE DES PIÈCES DATE 9 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0311838 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 09 OCT. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BREESE-MAJEROWICZ 3 avenue de l'Opéra 75001 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 34851/FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____			
ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE DE PREPARATION IN SITU DE COMPOSES CHIRAUX DERIVES DE COMPLEXES D'OXAZABOROLIDINE-BORANE UTILES DANS LES REACTIONS DE REDUCTION ASYMETRIQUE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		PPG-SIPSY	
Prénoms			
Forme juridique		S.C.A.	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	Z.I. La Croix Cadeau BP 79	
	Code postal et ville	49242 AVRILLE Cedex	
Pays		France	
Nationalité		France	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DAT 9 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0311838 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		34851/FR	
6 MANDATAIRE			
Nom		BREESE	
Prénom		Pierre	
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75001	Paris
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breese.fr	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) BREESE Pierre 921038		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

PROCEDE DE PREPARATION IN SITU DE COMPOSES CHIRAUX DERIVES DE
COMPLEXES D'OXAZABOROLIDINE-BORANE UTILES DANS LES REACTIONS
DE REDUCTION ASYMETRIQUE.

5 La présente invention a pour objet la mise en œuvre
d'un nouveau procédé de préparation in situ de composés
chiraux dérivés d'oxazaborolidine-borane complexes, utilisés
comme catalyseurs dans les réactions de réduction de cétones
prochirales pour la synthèse d'alcools chiraux.

10 On connaît dans l'art antérieur, décrit par l'auteur
Spehar A. and coll. dans l'article « J.Org.Chem., 1969,
34(12), p 3923-3926 », un procédé de génération de borane in
situ, à partir des réactifs tels que le borohydrure de sodium
15 (NaBH₄) et le dimethylsulfate (Me₂SO₄), dans la mise en œuvre
d'une réaction d'hydroboration d'alcènes pour la préparation
d'alcool.

20 Ce même procédé de génération de borane in situ évoqué
par les auteurs Abiko A. et Masamune S. dans l'article
« Tetrahedron Letters, 1992, 33(38), p 5517-5518 », a
également été mis en œuvre dans une réaction de réduction de
dérivés d'amino-acide pour la synthèse d'amino-alcool.

25 Plus récemment, l'auteur Periasamy M. a publié dans la
revue

30 « ACS Symposium Series, 2001, 783 (organoborane for
syntheses), p 65-78 », à partir des réactifs tels que le
borohydrure de sodium (NaBH₄) et l'iode (I₂), la préparation
in situ de complexes borane-base de Lewis et de composés
chiraux dérivés d'oxazaborolidines, ces derniers étant des
catalyseurs de choix dans les réductions asymétriques de
cétones prochirales.

35 Le facteur limitant de ce dernier procédé, est
l'utilisation de l'iode en milieu industriel car d'un point
de vue environnement de travail, sa manipulation n'est pas
envisageable sans de lourds investissements financiers.

La demanderesse a mis au point un procédé industriel de préparation in situ de complexes borane-base de Lewis et de composés chiraux dérivés de complexes oxazaborolidine-borane, en s'affranchissant du problème de la manipulation de l'iode. Ces composés chiraux dérivés de complexes d'oxazaborolidines-boranes sont connus pour leur performance stéréosélective lorsqu'ils sont mis en œuvre dans des procédés de réduction.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation in situ de composés chiraux dérivés de complexes d'oxazaborolidine-borane, utilisés comme catalyseurs dans les réactions de réduction pour la synthèse d'alcools ou d'amines optiquement actifs, caractérisé en ce que :

à une suspension de borohydrure de métal défini par la formule (I),

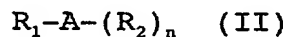


dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium, lithium, zinc et de préférence un ion sodium,

on additionne

a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-dessous :



dans laquelle

R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un alkyl aryle, un cycloalkyle en C_4-C_7 ;

R_1 et R_2 forment ensemble une chaîne alkyle C_1-C_7 , un carbocycle en C_1-C_7 éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou de phosphore.

Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule (II) est un éther linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthylisopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine.

Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

b) un ester d'acide inorganique de formule générale (III) ci-dessous :

R_3-X (III)

dans laquelle,

X représente un groupe sulfonyloxyester ($-OS(O)_2OR_4$) ; un sulfonate ($-OS(O)R_5$), un sulfinite ($-OS(O)OR_5$)

R_3 , R_4 et R_5 sont identiques ou différents et représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle, un hétéroaryle, un groupe alkoxy, un groupe alkylthio, un groupe alkyl aryle, un cycloalkyle en C_4-C_7 ; ou

R_4 et R_5 représentent ensemble une chaîne alkyle C_1-C_7 ; un carbocycle en C_1-C_7 , éventuellement substitué.

Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bis-aryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un dioxathiolanedioxide.

Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule générale (III) est le diméthylsulfate (Me_2SO_4).

Selon une réalisation avantageuse du procédé, les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydrure métallique.

Suivant un mode préféré de l'invention, les quantités de DEA et de (Me_2SO_4) choisies sont de 1.05 équivalent par rapport au NaBH_4 .

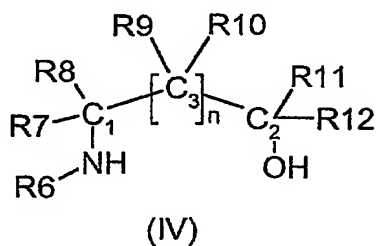
Le solvant utilisé est un solvant aprotique usuel.

La mise en contact des composés (I), (II) et (III) s'effectue à une température comprise entre 0°C et 75°C .

Enfin, l'ordre d'addition des composés de formules (I), (II) et (III) est cité à titre indicatif non limitatif.

Le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une température ambiante, pendant une durée comprise entre 0.5 et 4 heures.

On forme ainsi un complexe borane-base de Lewis en solution, auquel on additionne un amino-alcool optiquement actif de formule générale (IV) ci-dessous :



dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C_{1-8} , de préférence un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15}

de préférence un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C₁₋₅, du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, des radicaux organiques tel qu'un groupement alkyle inférieure en C₁₋₈, notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupement aryle en C₆₋₁₂ notamment du type phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupement arylalkyle en C₇₋₁₂ notamment du type benzyle, phényléthyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un alkyle en C₁₋₅ ou un tel que cités précédemment, à condition que R₆ et R₇ soient différents.

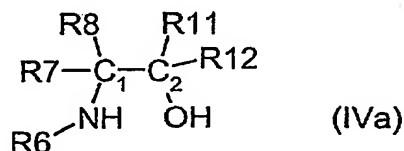
R₆ et R₇, ou R₇ et R₁₁, ou R₈ et R₉, ou R₁₀ et R₁₁, peuvent ensemble former un groupe alkylène inférieur en C₃₋₆ optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

R₈R₉ peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylèneméthylène, o-phénylènediméthylène.

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

C₁ ou C₂ représentent un atome de carbone asymétrique.

Lorsque n est égal à zéro, des composés de formule (IV) préférés sont les bêta-aminoalcool optiquement actifs de formule générale (IVa),



dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C_{1-8} et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} comme par exemple, un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

R_7 , R_8 et R_{11} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_{1-8} notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} , de préférence un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R_7 et R_8 soient différents.

R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène en C_{1-6} optionnellement substitué comme par exemples un methylene, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène

R_8 et R_{11} peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène et C_1 représente un atome de carbone asymétrique.

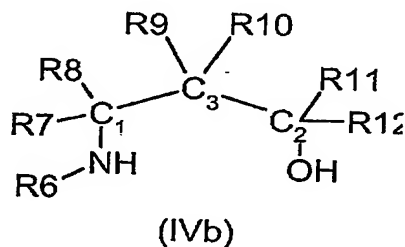
Les composés de formule (IVa) optiquement actifs désignés ci-après, selon une nomenclature usuellement utilisés, sont des modes de réalisation préférés de l'invention :

norephedrine ; ephedrine ; 2-amino-1-(2,5-diméthylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-diethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dipropoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-

methoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-propoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4-dimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(1-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1,2-diphenylethanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-1-propanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-4-methyl-1-propanol ; 2-amino-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-4-methyl-1-pentanol ; 2-amino-1-propanol ; 2-amino-3-phenyl-1-propanol ; 2-amino-2-phenyl-1-ethanol ; 2-pyrrolidinemethanol ; α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol ; 2-piperidinemethanol ; α,α -diphenyl-2-piperidinemethanol ; 2-aziridinemethanol ; α,α -diphenyl-2-aziridinemethanol ; 2-azetidinemethanol ; α,α -diphenyl-2-azetidinemethanol ; 2-aminocyclopenta-1-ol ; 2-aminocyclohexan-1-ol ; 1-aminoindan-2-ol ; 3-amino-2-hydroxybornane ;

Le composé α,α -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif est particulièrement préféré.

Lorsque n est égal à 1, des composés de formule (IV) préférés sont des gamma-aminoalcools optiquement actifs de formule (IVb),



dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C_{1-8} du type notamment méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} du type notamment méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ et R_{12} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C_{1-8} notamment du type méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} notamment phenyle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R_7 et R_8 soient différents.

R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C_{3-6} optionnellement substitué et notamment un methylene, dimethylène, trimethylène, tetramethylène.

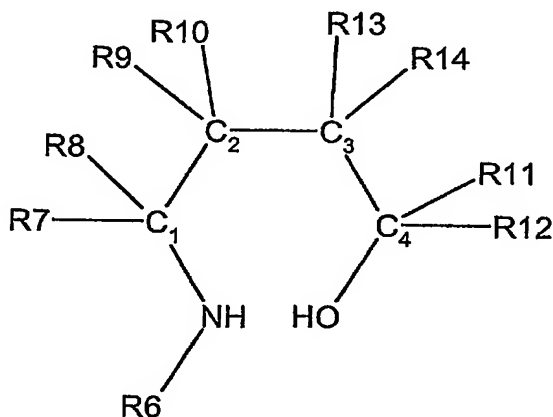
R_8, R_{11} ou R_8, R_9 ou R_9, R_{11} peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique notamment un trimethylène, tetramethylène, pentamethylène, o-phenylenemethylène, o-phenylenedimethylène et C_1 représente un atome de carbone asymétrique.

Les gamma-amino-alcool optiquement actifs, désignés ci-après selon une nomenclature usuellement utilisés, sont des modes de réalisation particuliers de l'invention :

β, β -diphenyl-2-pyrrolidineethanol; β, β -di(t-butyl)-2-piperidineethanol; 2-phenyl-4-hydroxypiperidine.

Lorsque n est égal à 2, des composés de formule (IV) préférés sont des dérivés d'un delta-aminoalcool optiquement actif de formule (IVc),

5



dans laquelle,

10

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_{1-8} et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} et notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

15

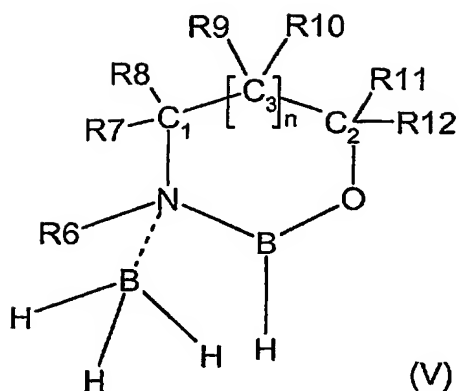
20

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ et R_{14} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C_{1-8} et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} et notamment un groupe phenyle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle

25

pouvant être substitués par un alkyle en C_{1-5} ou un tel que cités précédemment, à condition que R_7 et R_8 soient différents.

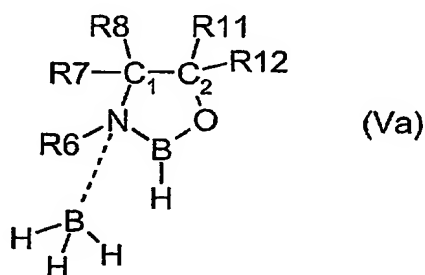
- 5 R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C_{3-6} optionnellement substitué et notamment un groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.
- 10 R_7 et R_8 peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phényleneméthylène, o-phénylènediméthylène.
- 15 Le composé bêta-aminoalcool optiquement actif de formule (IV), peut être en solution ou non, pour autant que le solvant puisse solubiliser le produit et qu'il n'affecte pas la réaction.
- 20 L'addition des composés de formule (IV) s'effectue à une température comprise entre 0°C et 75°C , et le milieu réactionnel est maintenu à cette température, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 4 heures.
- 25 Selon une réalisation avantageuse du procédé, la quantité du composé dérivé d'un beta-aminoalcool optiquement actif de formule (IV) est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique, de préférence 0,008 équivalent.
- 30 Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de beta-aminoalcool est le α, α -diphénylpyrrolidineméthanol optiquement actif, et il en est ajouté 0.008 équivalent par rapport au NaBH_4 .
- 35 Selon le procédé de la Demanderesse, les complexes ainsi préparés in situ, sont des composés chiraux de formule (V),



dans laquelle,

5 $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ et n ont les mêmes définitions que dans la formule (IV).

10 Lorsque n est égal à 0, les composés préférés sont des complexes oxazaborolidine-Borane optiquement actifs de formule (Va),



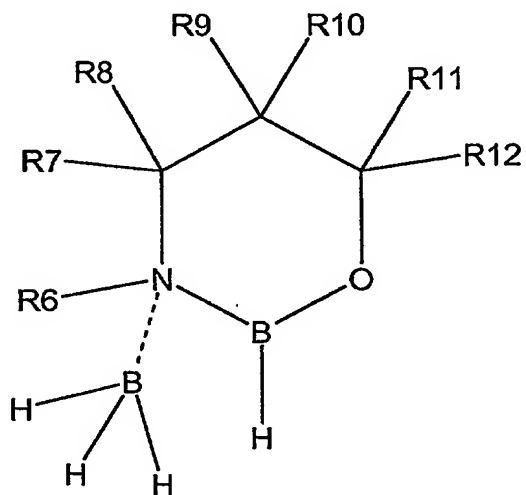
15 dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}$ et C_1 ont les mêmes définitions que dans la formule (IV).

L'étoile représente un carbone asymétrique.

20 Lorsque n est égal à 1, les composés préférés sont des complexes oxazaborine-Borane optiquement actif de formule (Vb),

12

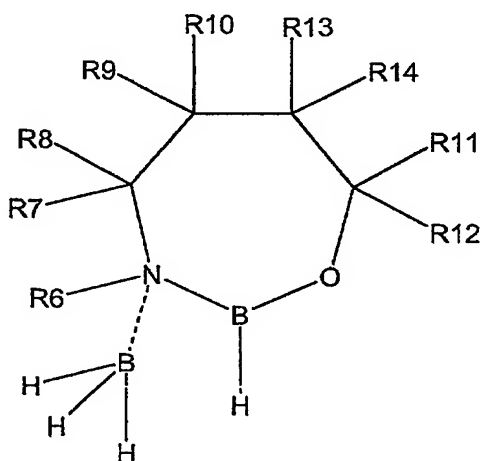


(Vb)

dans laquelle,

- 5 $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ et R_{12} ont les mêmes définitions que dans la formule (IVb).

Lorsque n est égal à 2, les composés de l'invention
 10 sont des complexes oxazaborepine-Borane optiquement actif de formule générale (Vc) ci-dessous :



(Vc)

15

dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ et R_{14} ont les mêmes définitions que dans la formule (IVc).

Les composés de formule (V) ainsi obtenus sont préparés in situ et utilisés tels quels, comme catalyseurs, dans les réactions de réduction asymétrique pour la synthèse d'alcools chiraux ou pour la synthèse d'amines chirales.

En particulier, le complexe de formule (V) préparé in situ, est utilisé pour réduire les cétones prochirales de formule générale (VI) en alcools optiquement actifs correspondants de formule générale (VII).



Les composés de formules (VI) et (VII) sont définis comme suit :

R_{15} et R_{16} sont différents, R_{15} et R_{16} sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

A titre indicatif non limitatif les cétones prochirales, pouvant être réduite par le complexe formé in situ selon l'invention sont, selon une nomenclature usuellement utilisée :

Parmi les aryles cétones :

acetophenone ; propiophenone ; butyrophenone ; 1-acetonaphthone ; 2-acetonaphthone ; o-methoxyacetophenone ; o-ethoxyacetophenone ; o-propoxyacetophenone ; o-benzoyloxyacetophenone ; p-tertio-butylacetophenone ; 2-acetylpyridine ; p-cyanoacetophenone ; phenyl benzyl cetone ; phenyl o-tolylmethyl cetone ; phenyl m-tolylmethyl cetone ; phenyl p-tolylmethyl cetone ; 2-butanone ; 2-pentanone ; 2-hexanone ; 2-heptanone ; 2-octanone ; cyclohexyl methyl

cetone ; cyclohexyl benzyl cetone ; 2-chloroacetophenone ; 2-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-chloro-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-methylacetophenone ;
 5 2-bromo-3'-ethylacetophenone ; 2-bromo-3'-propylacetophenone ; 2-bromo-3'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-4'-bromoacetophenone ; 2-bromo-4'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-4'-ethylacetophenone ;
 10 2-bromo-4'-propylacetophenone ; 2-bromo-4'-butylacetophenone ; 2-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromoacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoroacetophenone ;
 15 2-bromo-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-ethylacetophenone ; 2-bromo-2'-propylacetophenone ; 2-bromo-2'-butylacetophenone ; 2-bromo-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-3'-methoxyacetophenone ;
 20 2-bromo-3'-methoxy-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dichloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; cyclopentenone ;
 25 1,3-cyclopentanedione ; cyclohexenone ; 4-cyclopenten-1,3-dione ; 3-oxopyrrolidine ; 3-oxopiperidine ; 3-oxoquinuclidine ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ;
 30 2-bromo-3'-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-dibromoacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ;
 35 2-bromo-2'-fluoro-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxy-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-bromo-2'-ethoxyacetophenone ;

2-bromo-4'-fluoro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methyl-
 2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methoxy-2'-
 ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2',4'-diethoxyacetophenone ; 2-
 bromo-4'-chloro-3'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-
 5 methylacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-methoxyacetophenone
 ; 2-bromo-3',4'-diethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-
 chloroacetophenone ; 2-bromo-3', 5'-dibromoacetophenone ; 2-
 bromo-5'-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-
 ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-5'-ethoxyacetophenone
 10 ; 2-bromo-3'-bromo-5'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-
 3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-
 methylacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone
 ; 2-bromo-3', 5'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-
 diethoxyacetophenone ; 2-bromo-3', 5'-dichloroacetophenone ;
 15 2-bromo-3', 5'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-2',6'-
 dichloroacetophenone ; 2-bromo-2',4',6'-trichloroacetophenone
 ; 2-bromo-3',4',5'-trichloroacetophenone ; 4-bromoacetyl-2-
 methylthiazole ; 4-bromoacetyl-2-trifluoromethylthiazole ; 1-
 bromofluorenone.

20 Les hétéroaryles cétones sont particulièrement
 préférés, et en particulier les composés suivants : 1-(2-
 thienyl)-3-chloro-propanone ; 1-(2-furanyl)-3-chloro-ethanone
 ; 1-(2-furanyl)-3-bromo-ethanone.

25 Les alkyles cétones saturés ou insaturés éventuellement
 substitué(s) sont également parfaitement adaptés pour être
 réduits par le procédé de l'invention.

30 L'invention permet également la réduction des
 carbocycles cétones, saturés ou insaturés éventuellement
 substitué(s), et en particulier des alpha-tetralones.

35 Le procédé de réduction asymétrique des composés de
 formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires
 suivantes :

- les composés de formule (VI) sont additionnés,
 lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre
 0,5-et 10 heures.

- la température est comprise entre 0°C et 75°C.
- la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000 supérieure à celle de l'amino-alcool de formule (IV) mis en réaction.

5

Suivant un mode préféré de l'invention, la cétone utilisée est 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 100 fois supérieure par rapport au composé α,α -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif, la

10

réaction s'effectue à une température de 40°C pendant 1,5 heures.

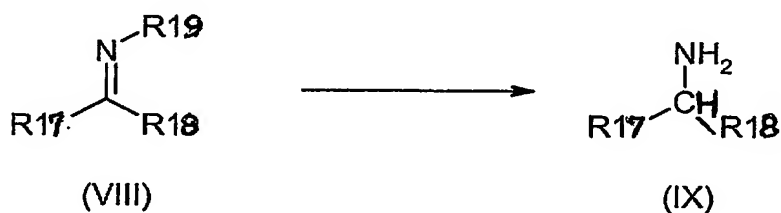
L'alcool optiquement actif de formule (VII) est isolé, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes

15

décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

L'invention a également pour objet la mise en œuvre du complexe de formule (V) préparé in situ, pour réduire les éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines

20



25

Les composés de formules (VIII) et (IX) sont définis comme suit :

R_{17} et R_{18} sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenu, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine.

30

R_{17} et R_{18} sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

R₁, représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.

5 Le procédé de réduction asymétrique des composés de formule (VIII) s'effectue dans les mêmes conditions opératoires que précédemment.

10 L'amine optiquement active de formule (IX) est isolée, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

15 Exemple 1

Préparation du complexe HCBS-BH₃ in situ.

Dans un tét racol de 100 ml, sous azote, mettre 0,33 g de NaBH₄ dans 5 ml de THF.

20 Additionner, sous agitation, 1,44 ml de diethylaniline (DEA) et 5 ml de THF à 20 °C.

Refroidir le milieu à 5°C et additionner au goutte à goutte le diméthylsulfate (Me₂SO₄) en 30 mn.

25 Maintenir le milieu réactionnel à 20 °C pendant 1 heure.

Ajouter 0,43 g de (R)-diphénylprolinol à 20°C.

Maintenir à 20 °C pendant 1 heure.

Réduction asymétrique.

30 Chauffer le milieu précédent à 40 °C.

Ajouter lentement 1,5 g de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone en solution dans 5 ml de THF. La durée d'addition est de 1h30mn.

35 A la fin de l'introduction, refroidir le milieu à 10°C.

Hydrolyser avec 9 ml d'eau et laisser sous agitation pendant 1 heure à 20 °C.

Décanner.

Laver trois fois la phase organique avec de l'acide phosphorique (1,3 g dans 5 ml d'eau).

Laver la phase organique avec 5 ml d'eau.

5 Laver la phase organique avec 5 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 .

Laver une dernière fois la phase organique avec 5 ml d'eau.

Sécher la phase organique sur du MgSO_4 puis concentrer sous vide à sec.

10

On obtient une huile orange.

Rdt : Quantitatif

Excès énantiomérique : 93.8%

Pureté chimique : 98 %

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation in situ de composés chiraux
 dérivés dérivés de complexes d'oxazaborolidine-borane,
 5 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

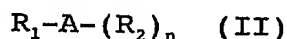
1) à une suspension de borohydrure de métal défini par
 la formule (I),



10 dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium,
 lithium, zinc et de préférence un ion sodium,
 on additionne

15 a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-
 dessous :



dans laquelle

20 R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un alkyle
 linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un aryle
 éventuellement substitué, un alkyl aryle, un cycloalkyle en
 C_4-C_7 ;

R_1 et R_2 forment ensemble une chaîne alkyle C_1-C_7 , un
 carbocycle en C_1-C_7 éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

25 et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre
 ou de phosphore.

b) un ester d'acide inorganique de formule générale
 (III) ci-dessous :



30 dans laquelle,

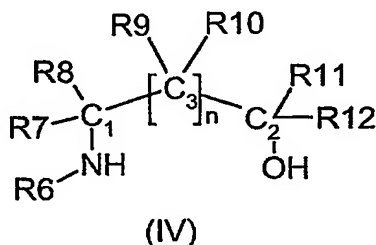
X représente un groupe sulfonyloxyester ($-OS(O)2OR_4$) ;
 un sulfonate ($-OS(O)R_5$), un sulfinite ($-OS(O)OR_5$)

35 R_3 , R_4 et R_5 sont identiques ou différents et
 représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement
 substitué par un atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle,
 un hétéroaryle, un groupe alkoxy, un groupe alkylthio, un
 groupe alkyl aryle, un cycloalkyle en C_4-C_7 ; ou

R_4 et R_5 représentent ensemble une chaîne alkyle C_1-C_7 ;
un carbocycle en C_1-C_7 , éventuellement substitué,

2) au produit obtenu à l'issue de l'étape 1 ci-dessus,
on ajoute on additionne un amino-alcool optiquement actif de

5 formule générale(IV) ci-dessous :



10

dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire
ou ramifié inférieure en C_{1-8} , de préférence un méthyle,
éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-
15 butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15}
de préférence un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle,
qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un
alkyle en C_{1-5} , du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl,
n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy,
20 ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ et R_{12} représentent indépendamment un
atome d'hydrogène, des radicaux organiques tel qu'un
groupement alkyle inférieure en C_{1-8} notamment du type méthyle,
éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-
25 butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupement aryle en C_{6-12}
notamment du type phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle , ou un
groupement arylalkyle en C_{7-12} notamment du type benzyle,
phényléthyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou
arylalkyle pouvant être substitué par un alkyle en C_{1-5} ou un
30 tel que cités précédemment, à condition que R_6 et R_7 soient
différents ;

R_6 et R_7 , ou R_7 et R_{11} , ou R_8 et R_9 , ou R_{10} et R_{11} , peuvent
ensemble former un groupe alkylène inférieur en C_{3-6}

optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

R_8R_9 peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylèneméthylène, o-phénylènediméthylène ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

C_1 ou C_3 représentent un atome de carbone asymétrique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé de formule (II) est un ether linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthylisopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine, et très préférentiellement le composé de formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

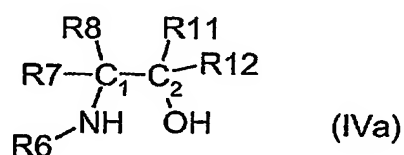
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bisaryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un dioxathiolanedioxide, et très préférentiellement le diméthylsulfate (Me_2SO_4).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydrure métallique.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la mise en contact des composés (I), (II) et (III) dans l'étape 1) s'effectue dans n'importe quel ordre, à une température comprise entre 0°C et

75°C et le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une température ambiante, pendant une durée comprise entre 0.5 et 4 heures.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à zéro répondent plus particulièrement à la formule générale (IVa)



dans laquelle,

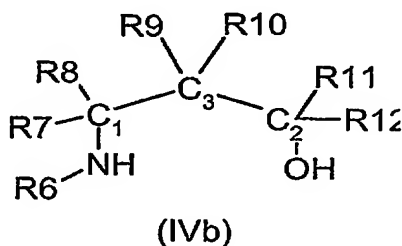
R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C_{1-8} et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} comme par exemple, un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

R_7 , R_8 et R_{11} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C_{1-8} notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} , de préférence un benzyle, un phenylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R_7 et R_8 soient différents ;

R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène en C_{1-6} optionnellement substitué comme par exemples un methylene, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène ;

R_8 et R_{11} peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phényleneméthylène, o-phénylènediméthylène et C_1 représente un atome de carbone asymétrique.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à 1 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVb)



dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C_{1-8} du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} comme par exemple, un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, pentoxy,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ et R_{12} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C_{1-8} notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} notamment phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} notamment un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, lesdits

groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R_7 et R_8 soient différents,

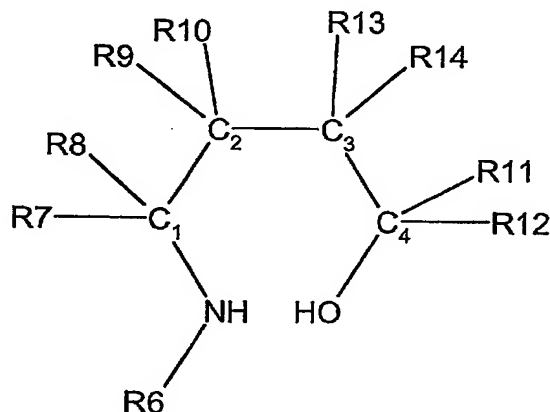
R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C_{3-6} optionnellement substitué et notamment un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène,

R_8, R_{11} ou R_8, R_9 ou R_9, R_{11} peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique notamment un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylène-méthylène, o-phénylène-diméthylène

et C_1 représente un atome de carbone asymétrique.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit produit de formule (IVb) est le β, β -diphényl-2-pyrrolidineéthanol, le β, β -di(t-butyl)-2-piperidineéthanol ou le 2-phényl-4-hydroxypiperidine.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à 2 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVc) :



(IVc)

dans laquelle,

R_6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_{1-8} et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-

propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C_{1-15} et notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C_{1-5} et
 5 notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ et R_{14} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C_{1-8} et
 10 notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C_{6-12} et notamment un groupe phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C_{7-12} comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un
 15 methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitués par un alkyle en C_{1-5} ou un tel que cités précédemment, à condition que R_7 et R_8 soient différents ;

R_6 et R_7 peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C_{3-6} optionnellement substitué et notamment un
 20 groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène ;

R_9 et R_8 peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle
 25 benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylène-méthylène, o-phénylène-diméthylène.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité du composé de
 30 formule (IV) mise en réaction est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule (IV)
 35 est le α, α -diphénylpyrrolidineméthanol optiquement actif.

12. Procédé de synthèse in situ d'alcools chiraux ou de synthèse d'amines chirales, caractérisé en ce qu'il comprend

4

5



10

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ et n ont les mêmes définitions que la formule (IV).

15



25

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que la réduction asymétrique des composés de formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires suivantes :

- les composés de formule (VI) sont additionnés, lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 10 heures.

- la température est comprise entre 0°C et 75°C.

- la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000 supérieure à celle de l'amino-alcool de formule (IV) mis en réaction.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est le 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 100 fois supérieure par rapport au composé α, α -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que le complexe de formule (V) préparé in situ, est utilisé pour réduire les éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines optiquement actives correspondants de formule générale (IX)



où

R_{17} et R_{18} sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenu, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine ;

R_{17} et R_{18} sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques indépendamment substitués par quel groupement, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non ;

R_{19} représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.



PCI/FR2004/002573

